

水痘带状疱疹ヘルペスウイルス髄膜脳炎とアシクロビル脳症を合併した末期腎不全患者の治療経験

高松赤十字病院 卒後臨床研修センター¹⁾ 神経内科²⁾ 皮膚科³⁾ 腎不全外科⁴⁾

山本 燎¹⁾, 中山 祐作¹⁾, 荒木みどり²⁾, 峯 秀樹²⁾,
細川洋一郎³⁾, 山中 正人⁴⁾

要 旨

アシクロビルはヘルペスウイルス感染症の治療に用いられる抗ウイルス薬であるが、高齢者や体格の小さい患者、腎機能が低下している患者では、副作用として精神神経症状を呈するアシクロビル脳症を引き起こすことがある。今回我々は水痘带状疱疹ウイルス髄膜脳炎とアシクロビル脳症をきたした末期腎不全の症例を経験したので報告する。症例は69歳女性。糖尿病性腎症のため血液透析中。带状疱疹を発症し、バラシクロル塩酸塩 1500mg/日とピダラビン外用薬で治療を開始した翌日に、構音障害、意識レベルの低下を認めた。髄液中に水痘带状疱疹ウイルスを検出。水痘带状疱疹ウイルス髄膜脳炎とアシクロビル脳症の併発を考慮し、低い血中濃度で治療を行うため透析により血中のアシクロビルを除去しつつ、アシクロビルを減量投与した。治療開始後より意識障害、構音障害は改善した。末期腎不全患者において、アシクロビルの投与量を嚴重に調整する必要があると考えた。

キーワード

アシクロビル脳症、水痘带状疱疹ウイルス髄膜脳炎、腎機能障害、血液透析

はじめに

アシクロビル (ACV) はヘルペスウイルス感染症治療に有用な抗ウイルス薬であるが、副作用として中枢神経症状を呈する ACV 脳症を認めることがある。今回水痘带状疱疹ウイルス (VZV) 髄膜脳炎と ACV 脳症の双方をきたし、診断と治療に難渋した症例を経験したので報告する。

症 例

【患者】69歳 女性

【主訴】呂律困難

【既往歴】糖尿病 (31歳)、糖尿病性腎症 (62歳より血液透析)、糖尿病性網膜症、高血圧、髄膜腫 (左中頭蓋底)

【生活歴】喫煙：20本×30年 飲酒：なし

【現病歴】X-1年2月に化膿性脊椎炎に対し、脊椎固定術を施行、近医に転院後も抗菌薬治療を約

1年間継続し、X年2月1日に退院した。2月6日から右側腹部に水疱を伴う皮疹が出現し、2月7日に近医で带状疱疹と診断されバラシクロビル塩酸塩 (VACV) 1500mg/日とピダラビン外用薬で治療開始された。2月8日午前1時頃から呂律困難が出現し、朝になっても改善せず、当院に救急搬送された。

【入院時身体所見】身長 145cm、体重 51.6kg、BMI 24.5。体温：36.3℃と発熱なし。来院時の意識は JCS I-2 であったが、次第に意識レベルの低下が進行した。右側腹部に水疱を伴う皮疹を認めた。神経学的所見では構音障害を認めるのみであった。

【入院時検査所見】

入院時血液検査所見、髄液検査所見を表1に示す。白血球は 4680/ μ l、CRP は 4.07mg/dl と上昇を認めた。腎機能は入院前日に透析を受けている状態で Cre4.27mg/dl であった。単純ヘルペ

スウイルス (HSV), VZV とともに既感染パターンであった。髄液検査では初圧 31.5mmHg と高値, 細胞数 $10/\mu\text{l}$, 単核球優位, 蛋白 88.9mg/dl, 糖 81mg/dl, また髄液中に VZV が検出された。

【脳波】明らかな異常波は認めず。

【頭部 MRI】脳梗塞を疑う所見なし。左側頭葉に浮腫 (図 1), 左中頭蓋底に既知の髄膜種 (図 2) を認めた。この浮腫に関しては脳炎によるものなのか, 近傍にある髄膜種の影響によるものなのか入院時には判断が困難であった。

【経過】意識障害の原因として, ①易感染性の状態で带状疱疹がみられ, 頭部 MRI でも浮腫がみられたことから VZV 髄膜脳炎を, ②体格の小さな末期腎不全患者としては過量な VACV を投与していたことから ACV 脳症を考えた。

治療薬と症状の推移については図 3 を参照。入院後, 意識が JCS III -200~300 と意識レベルの低下を認めた。髄圧が高かったため, CHDF を行いながら濃グリセリンを投与した。また CHDF により血中の ACV を除去しながら, ACV は減

表 1 当院入院時検査成績

[血算]		[血液化学]			
WBC	4680/ μl	AST	13 IU/L	HSV-IgG	63.4 (+)
Neu.	62.9%	ALT	9 IU/L	HSV-IgM	0.16 (-)
Lymph.	24.8%	LDH	156 IU/L	VZV-IgG	117.9 (+)
Mono.	11.1%	BUN	26.7 mg/dl	VZV-IgM	0.27 (-)
RBC	$390 \times 10^4/\mu\text{l}$	Cr	4.27 mg/dl	[髄液検査]	
Hb	11.8g/dl	eGFR	8.7ml/min/1.73m ²		
Plt.	$11.1 \times 10^4/\mu\text{l}$	Na	133 mEq/L	初圧	31.5 mmHg
[凝固・線溶]		K	3.3 mEq/L	細胞数	$10/\mu\text{l}$
PT-INR	0.94	Cl	96 mEq/L	単核球	97%
PT 活性	118%	CRP	4.07 mg/dl	蛋白	88.9 mg/dL
APTT	30.6 sec	TG	257 mg/dl	糖	81 mg/dL
B-FDP	3.7 $\mu\text{g/ml}$	LDL-cho	132 mg/dl	HSV/CF	1 >
D dimer	1.8 $\mu\text{g/ml}$	CK	26 IU/L	HSV 定量	$2 \times 10^2 >$
		BS	209 mg/dl	VZV/CF	1 >
		HbA1c	6.2%	VZV 定量	4×10^3 コピー/ml

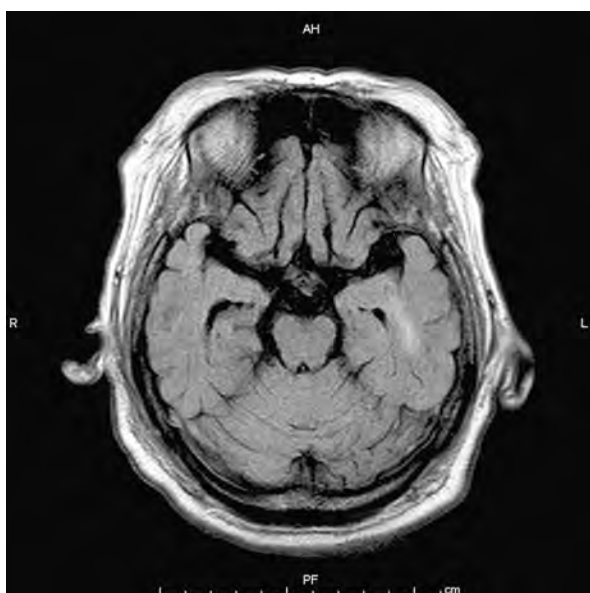


図 1 MRI FLAIR 画像: 左側頭葉に浮腫を認める。

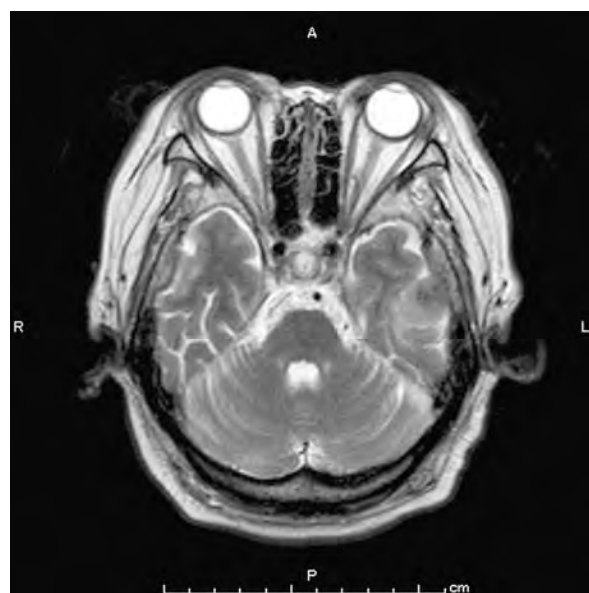


図 2 MRI T2強調画像: 左中頭蓋底に髄膜種を認める。

量し1日1回の点滴投与を行った。けいれん発作予防目的にレベチラセタムも投与開始した。意識レベルは数時間単位でJCS II -10 から III -300 の間で変動を繰り返した。意識混濁のため、体動が激しくなることがあり、CHDF は中断と再開を繰り返す必要があった。意識JCS I -1 ~ 2 程度まで改善がみられた段階で、CHDF を終了、週3回の血液透析に切り替えた。使用した薬剤は透析方法により適宜用量調節を要するものであった。この頃より呂律困難感も改善を認めた。腹部の帯状疱疹も痂皮化し、意識も清明になり、第8病日でACV投与を終了した。経過中けいれん発作はみられなかったため、レベチラセタム投与を終了したが、終了数日後より多弁、多動が出現増悪し、透析が不可能な状況になった。頭部MRI再検では脳炎の増悪を疑う所見はなかった。非けいれん性てんかん発作の可能性を考え、レベチラ

セタム投与を再開したところ、比較的速やかに多弁、多動は改善した。

髄液検査の経過（表2）について、入院時検体で認めたVZVはその後、検出感度以下となった。髄圧は23.3mmHgまで低下を認めたが、細胞数は $22/\mu\text{l}$ と高値であった。

第35病日に明らかな後遺症なく退院した。

ACV血中濃度は、入院当日は $5.62\mu\text{g/ml}$ 、第2病日は $4.32\mu\text{g/ml}$ 、意識の改善を認めた第8病日には $1.98\mu\text{g/ml}$ であった。

【考察】ACV脳症はACV、VACVによって引き起こされる合併症であり、意識障害、構音障害、ミオクロヌス、振戦など様々な中枢神経症状を呈する。ACVは腎排泄性の薬剤であるため、腎機能低下がある場合、血中半減期が延長し、ACV脳症の発症リスクが高くなる。したがって、ACV投与の際は添付文書に沿った（腎

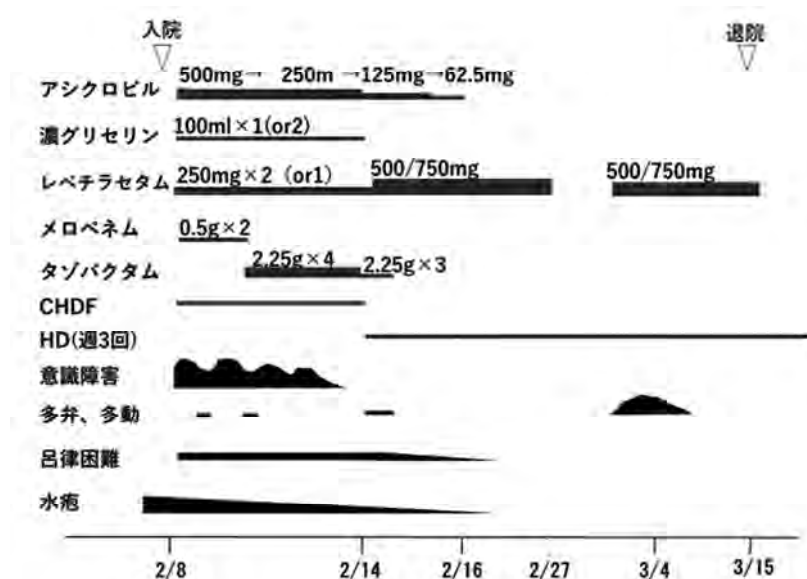


図3 臨床経過図

表2 髄液検査の入院後経過

	(2/8)	(2/14)	(2/24)	(3/3)
細胞数	10/ μl	30/ μl	21/ μl	22/ μl
単核球	97%	99%	92%	82%
蛋白	88.9 mg/dL	51.2 mg/dL	82.1 mg/dL	104.9 mg/dL
糖	81 mg/dL	73 mg/dL	80 mg/dL	64 mg/dL
VZV/CF	1 >	4 倍	—	—
VZV-IgG	0.41	—	12.80	—
VZV-IgM	0.06	—	—	—
VZV 定量	4×10^3 コピー/ml	2×10^2 >	2×10^2 >	—
初圧	31.5 mmHg	28 mmHg	26.8 mmHg	23.3 mmHg

機能に合わせた) 投与が必要である。しかし、添付文書通りに投与しても ACV 脳症を発症した症例も複数報告^{1) 2) 3) 4)} されており、添付文章の投与方法でも ACV による副作用を回避するには不十分といえる。そのほか、ACV 脳症は ACV のプロドラッグである内服薬の VACV による発症の割合が多いという報告¹⁾ や、ACV 代謝産物の 9-carboxymethoxymethylguanine (CMMG) が ACV 脳症に関与しているといった報告^{2) 5)} がある。

VZV 髄膜脳炎は VZV により引き起こされる髄膜・脳実質の炎症である。症状としては 37℃ 以上の発熱、頭痛、嘔吐などの髄膜刺激症状や意識障害、認知機能障害、構音障害、痙攣などの多彩な神経症状が認められる。帯状疱疹は女性にやや多くみられるが、VZV 髄膜脳炎は男性が女性の約 2 倍多い⁶⁾。VZV 髄膜脳炎の後遺症としては運動障害、神経痛、難聴、知覚低下、意識障害などがある。基本的に VZV 髄膜脳炎の診断は PCR による髄液中のウイルスの検出によってなされる。

本症例では意識障害の鑑別、診断が困難であった。ACV 脳症は ACV、VACV の投与開始数日後より発症することが多い。本症例では投与後 1 日目で意識障害を来し、ACV 脳症にしては発症が早すぎる印象であったが、患者の eCCr は 10～12ml/min であり、添付文書に従った VACV の望ましい投与量である 500～1000mg/日 (体格が小柄であることも考慮するとさらに減量した投与量からの治療開始が良いと考えられる) に対し 1500mg/日と過量な VACV を投与されていた。ACV 脳症の発症リスクは非常に高く、ACV 脳症が疑われた。血中 ACV 濃度が 2 µg/ml 以上で ACV 脳症は発症しうるとされているが²⁾、本症例では 5.62 µg/ml と ACV 脳症を十分に起こしうる濃度であり、血中 ACV 濃度の低下とともに意識レベルの改善を認めたことより、ACV 脳症を発症していたと考えられる。今回は血中 ACV 濃度の測定のみで血中 CMMG 濃度の測定はできていない。

また意識障害の原因として、帯状疱疹後の症状であり、易感染性の状態であったことから VZV 髄膜脳炎も考えられた。VZV 髄膜脳炎にて高頻度に認める発熱、頭痛、嘔気は認めず、その点ではやや典型例ではない印象であったが、PCR にて髄液中 VZV を検出し、VZV 髄膜脳炎の診断

となった。治療に伴い髄液中 VZV が減少し症状改善認めたことから VZV 髄膜脳炎も意識障害の一因となっていたことが考えられた。これらより意識障害の原因をどちらかのみによるものではなく、併発していたものとして考えた。

本症例の治療において、ACV 脳症に対し、CHDF、血液透析にて血中 ACV の除去をしなければならない反面、VZV 髄膜脳炎に対し ACV を投与しなければならず、治療に難渋した。血中 ACV 濃度の経過から入院後、透析と ACV 減量投与により、低い濃度で治療できていたと考えた。

今回の症例を通して、腎機能低下のある患者に ACV、VACV を投与する際は添付文書通りに投与量を調整することが重要であると考えた。また高齢者や体格の小さな患者の場合には、さらなる減量も検討する必要があると考える。そして、ACV を投与した後は意識障害や構音障害など中枢神経症状の出現がないか注意して経過観察することが必要である。

本症例における血中 ACV 濃度測定はグラクソ・スミスクライン株式会社のご厚意により行われた。

おわりに

意識障害、呂律困難などの中枢神経障害は VZV 髄膜脳炎が原因か ACV 脳症も併存していたのか判断が困難であった一例を経験した。ACV は減量して投与継続しつつ、血液浄化を行い、VZV 髄膜脳炎と ACV 脳症の双方に対する治療を行った。腎機能障害患者の ACV 血症半減期は延長するため、ACV などを投与する場合はたとえ減量していても ACV 脳症のリスクがある。腎機能障害が背景にある患者には投与量により注意することが重要と考えた。

●文献

- 1) 古久保拓：透析患者のアシクロビル中毒はなぜなくならない？ 透析会誌 41：175-176, 2008.
- 2) 佐川尚子, 鶴谷悠也, 野村和至, 奥山朋子, 他：バラシクロビル投与後にアシクロビル脳症および急性腎障害を発症した高齢糖尿病患者の 1 例. 日本老年医学会雑誌 51：581-585, 2014.
- 3) 松村 伸, 野網淑子, 堀米玲子, 桃井浩樹：腎機能正常者の帯状疱疹治療中にみられたアシクロビル脳症の 1 例. 臨皮 67：265-268, 2013.

- 4) 川本進也, 祝田 靖, 古川智洋, 他: 带状疱疹にバラシクロビルを血液透析患者推奨量で使用し神経症状を呈した1例. 透析会誌 40: 429-433, 2007.
- 5) 東川竜也, 古久保拓, 佐藤みのり, 松永千春, 他: 透析患者におけるアシクロビル代謝物 CMMG のアシクロビル脳症への関与. 医療薬学 33: 585-590, 2007.
- 6) NIID 国立感染症研究所, ヘルペス脳炎とは, <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/sa/varicella/392-encyclopedia/516-herpes-encephalitis.html> [accessed 2017 年 5 月 10 日]
- 7) 山田治来, 山岸智子, 苗木孝明, 大城義之, 沖本二郎: 透析患者に発症したアシクロビル脳症の1例. 川崎医学会誌 40: 37-41, 2014.